

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин В.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. // Лабораторное дело -1988 - N.11 - С.41-43.
2. Веремей И. С., Солодков А. П. и др. Восстановление NO₃ в NO₂ цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди // Сборник научных трудов. - Витебск 1999 -С.274-277.
3. Горбачев В.В., Мрочек А. Г., Сытый В. П. Диагностика кардиологических заболеваний // Мн.: Выш.школа, 1990 - С. 301
4. Ulrich Pohl., Cor de Wit. A Unique Role of NO in the control of Blood Flow // News Physiol. Sci. - April, 1999. - Vol. 14. – P. 25-34.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА АНГИОТЕНЗИНА II (ТИП I) У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю., Затейщикова А.А.,
Чистяков Д.А.*, Носиков В.В.*, Цимбалова Т.Е., Баринов В.В., Сидоренко Б.А.

*Кафедра кардиологии и общей терапии УНЦ МЦ УД Президента РФ
Государственный научный центр "ГосНИИ генетика", Москва

Гены, кодирующие различные компоненты ренин-ангиотензиновой системы, участвуют в процессах эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, а также оказывают влияние на активность систем эндотелиального гемостаза и фибринолиза. Таким образом, полиморфизм этих генов может оказывать влияние на формирование у больных дисфункции эндотелия [1]. В связи с этим, целью настоящего исследования является изучение взаимосвязи полиморфизма гена рецептора ангиотензина II 1 типа (AT2R1) с проявлениями гемостазиологической и сосудодвигательной дисфункции эндотелия.

Материалы и методы исследований

Обследовано 84 больных с ишемической болезнью сердца больных: 48 мужчин и 36 женщин, госпитализированных в связи с развитием нестабильной стенокардии. Средний возраст больных составил $63 \pm 1,1$ года, 73 больных страдали артериальной гипертонией, 29 были курильщиками. Крупноочаговый инфаркт миокарда в анамнезе имели 36 больных. Гиперхолестеринемией (уровень общего холестерина сыворотки крови

выше 5,2 ммоль/л) страдали 67 пациентов, уровень общего холестерина в среднем по группе составил $5,7 \pm 0,12$ ммоль/л. Больные нестабильной стенокардией обследовались сразу после стабилизации, на 3-7 день после отмены гепарина. К моменту обследования больные не получали антикоагулянтной и антиагрегантной терапии за исключением аспирина, который назначался всем больным, не имеющим противопоказаний. 63 больных имели избыточную массу тела (индекс Кетле больше 25), индекс Кетле в среднем по группе составил $27,3 \pm 0,41$ кг/м². 7 больных из обследованной группы страдали сахарным диабетом 2 типа.

Оценка сосудодвигательной функции эндотелия проводилась с помощью ультразвукового аппарата "ACUSON-128" линейным датчиком 5,5-7,5 МГц по методике описанной Celermajer D.S и соавт (1992) [2]. Проводилось измерение диаметра левой плечевой артерии и оценивалась степень вазодилатации в ответ на усиление кровотока и на нитроглицерин.

Для оценки гемостазиологической функции эндотелия проводили взятие крови исходно и на фоне венозной окклюзии по методике описанной нами ранее [3]. В плазме крови измеряли ингибитор тканевого активатора плазминогена, протейн С, фактор Виллебранда. Рассчитывали динамику показателей гемостаза до и после теста. Измерение проводили на автоматическом анализаторе Behring Coagulation Timer.

Определения аллелей гена рецептора ангиотензина II 1 типа (замена аденина на цитозин в позиции 1166 гена) проводилось по описанной нами ранее методике [4].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 8.02. Для протяженных переменных рассчитывали средние величины, их стандартные отклонения и ошибки. При сравнении протяженных величин для оценки достоверности их различия использовали тест Mann-Whitney. Дискретные величины сравнивали методом χ^2 . Для всех видов анализа если не оговаривалось другое, статистически значимыми считали значения $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение

Гемостазиологическая функция эндотелия была изучена у 84 больных. Распределение генотипов гена AT2R1 (A1166C) в обследованной группе оказалось следующим: AA-42, AC-37, CC-5. Т.к. количество больных, гомозиготных по аллелю С оказалось малым, сравнивали группы больных, гомозиготных по аллелю А с пациентами, генотип которых содержал аллель С. Достоверных различий в параметрах гемостаза у больных с различными генотипами AT2R1 (A1166C) не обнаружено. При разделении пациентов на две группы по изменению протеина С на венозную окклюзию - тех, у кого протеин С потреблялся при венозной окклюзии и у кого не потреблялся,

распределение генотипов среди них оказалось достоверно различным ($\chi^2=5,21$, $p=0,023$). У пациентов с потреблением протеина С (сохранной антикоагулянтной функцией) преобладал генотип АА, тогда как генотип, содержащий аллель С чаще встречался у пациентов с нарушенной антикоагулянтной функцией). Когда пациенты были поделены на подгруппы по полу, то указанная закономерность сохранилась и стала еще более достоверной у мужчин ($\chi^2=10,00$, $p=0,002$), тогда как у женщин ее вообще не было.

В группе больных, до момента обследования не перенесших ни одного крупноочагового инфаркта миокарда, исходный уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена ($3,93 \pm 0,446$ МЕ и $5,95 \pm 0,634$ МЕ соотв.; $p=0,031$) и фактора Виллебранда ($97,6 \pm 7,80\%$ и $127,1 \pm 6,77\%$ соотв.; $p=0,014$) оказались достоверно более высокими у больных с аллелем С.

Сосудодвигательная функция эндотелия была исследована у 80 больных: 37 больных с генотипом АА, 37 больных с генотипом АС и 6 больных с генотипом СС. Сравнение проводилось между больными с генотипом АА и больными, имеющими аллель С. Характеристики сосудодвигательной функции эндотелия представлены в таблице 1.

Таблица 1

Параметры сосудодвигательной функции эндотелия у больных с различными генотипами AT2R1

Параметры	Генотип АА, n=37	Генотипы АС и СС, n=43	p
Диаметр исходный, мм	$3,70 \pm 0,093$	$3,73 \pm 0,105$	нд
Реакция на реактивную гиперемия, мм	$0,30 \pm 0,034$	$0,17 \pm 0,037$	0,005
Реакция на нитроглицерин, мм	$0,32 \pm 0,033$	$0,27 \pm 0,034$	нд

Из таблицы видно, что пациенты, имеющие в своем генотипе аллель С, имеют так же и сниженную реакцию на увеличение кровотока, т.е. эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса у них нарушена.

Таким образом, аллель С гена рецептора ангиотензина II 1 типа оказался связанным не только со сдвигами в системе эндотелиального гемостаза, которые можно характеризовать как протромбогенные, но и с проявлениями сосудодвигательной дисфункции эндотелия.

ЛИТЕРАТУРА

1. C.Mao, F.Soubrier. The vascular wall as target for association studies by candidat gene approach. Blood Pressure 1996; 5 (Suppl 4) P. 6-12.
2. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. // Lancet 1992; 340: 1111-1115.
3. Д.А.Затейщиков, А.Б.Добровольский, О.В. Аверков, А.Н.Сторожилова, Е.П.Панченко, Дж.Боннет, Н.А. Грацианский. Изучение антикоагулянтных свойств эндотелия с помощью стандартного веноокклюзивного теста.//Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1992, N12, С.605-608.
4. Л.О.Минушкина, Д.А.Затейщиков, О.Ю.Кудряшова и соавт. Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип 1) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 2000; 1: 19-24.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СОСУДИСТОГО ТОНУСА У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А., Кудряшова О.Ю.,
Минушкина Л.О., Привалов Д.В., Сидоренко Б.А.

Кафедра кардиологии и общей терапии МЦ УНЦ УД Президента РФ, Москва

На сегодняшний день получены данные об изменении в эндотелиальной регуляции тонуса венечных артерий у больных острыми коронарными синдромами [1]. Однако неясно, насколько эти изменения прослеживаются в периферических артериях, и имеется ли связь с тяжестью течения ИБС. Целью настоящей работы явилось изучение с помощью неинвазивного ультразвукового метода эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных нестабильной стенокардией.

Материалы и методы исследований

Обследовано 84 больных с нестабильной стенокардией, в течение 48 часов от момента обострения ИБС: 49 мужчин и 35 женщин, в возрасте $64,7 \pm 1,17$ лет. Не включались пациенты с мерцательной аритмией, неконтролируемой гипертонией, застойной сердечной недостаточностью, наличием обширных гематом в области локтевых сгибов. Артериальная